

CH 678527 A5

22.6.89



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 678527 A5

⑤① Int. Cl.⁸: C 07 C 211/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 2323/89

㉔ Anmeldungsdatum: 22.06.1989

㉔ Patent erteilt: 30.09.1991

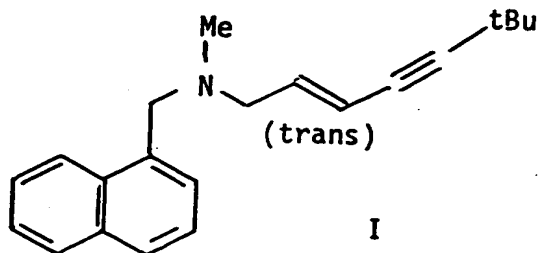
㉔ Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1991

㉔ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉔ Erfinder:
Fünfschilling, Peter, Dr., Allschwil
Rucktäschel, Rudolf, Dr., Hartheim (DE)

㉔ Verfahren zur Herstellung eines N-(1-naphthylmethyl)-heptenamins.

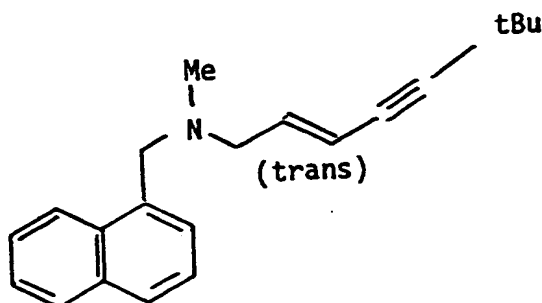
㉔ Beschrieben wird ein neues und vorteilhaftes sowie umweltverträglicheres Verfahren zur Herstellung des aus der Europäischen Patentschrift 24 587 bekannten (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-yn-1-amins der Formel I



in freier Form oder in Säureadditionssalzform.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-yn-1-amins der Formel I



in freier Form oder in Säureadditionssalzform.

Die Verbindung der Formel I und deren Anwendung als Antimykotikum zur Behandlung von insbesondere durch Dermatomykosen verursachten Mykosen sind beispielsweise aus der Europäischen Patentschrift Nr. 24 587 bekannt.

Im Beispiel 16 von EP 24 587 wird die o.e. Verbindung der Formel I spezifisch beschrieben und angegeben, dass sie nach den Verfahren a), c) und e) der EP 24 587 hergestellt wird, analog zu den in der EP 24 587 ausführlich beschriebenen Beispielen 1, 3 und 6, die die Verfahren a), c) bzw. e) näher erläutern.

Gemäss den Beispielen 1, 3 und 6 in der EP 24 587 wird das Produkt jeweils als Base und in der Form eines Gemisches, bestehend aus dem cis(Z)- und trans(E)-Isomeren erhalten, und aus diesem Isomeren-Gemisch wird die trans(E)-Verbindung durch Chromatographie über Kieselgel erhalten, wobei als Laufmittel jeweils Toluol/Essigester verwendet wird, bei den Verfahren a) (Beispiel 1) und e) (Beispiel 6) im Verhältnis 4/1, und beim Verfahren c) (Beispiel 3) im Verhältnis 95/5.

Gemäss den Angaben in der EP 24 587 eluiert das trans(E)-Isomere zuerst, gefolgt vom cis(Z)-Isomeren. Danach wird die Base gewünschtenfalls in ein Säureadditionssalz umgewandelt.

Diese Herstellungsweise bietet den Nachteil, dass jeweils der Anteil des unerwünschten cis-Isomeren zusammen mit allfällig vorhandenen Nebenprodukten während der Chromatographie mitgeführt werden muss. Weiterhin ist ein Nachteil, abgesehen davon, dass die Chromatographie für die Herstellung grösserer Mengen unerwünscht ist, dass die dabei anfallenden Lösungen der Basen für eine anschliessende Salzbildung ungeeignet sind und somit erneut eingedampft und der Rückstand erneut gelöst werden muss. Die dabei auftretende thermische Belastung der Base ist unerwünscht.

In *J. Med. Chem.* 27 (1984) 1539-1543 ist offenbart, dass die Isomeren auch durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloridsalze aufgetrennt werden können, allerdings bedarf es zur Gewinnung des reinen trans(E)-Isomeren zweier Umkristallisierungen in 2-Propanol/Diethylether. Dieser Weg ist sehr umständlich und erfolgt unter Verwendung eines Ethers.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, dass die aufwendige chromatographische Trennung der Basen bzw. die ungünstige Umkristallisierung der Hydrochloride ausbleiben und durch eine einmalige, einstufige Salzbildung mit gleichzeitiger Fällung des trans(E)-Isomeren ausgehend von einem Gemisch der beiden Isomeren in Form der Basen ersetzt werden kann. Ausserdem bleiben sämtliche vorhandenen Verunreinigungen in den Mutterlaugen der Fällung, wodurch ein hochreines Produkt erhalten wird.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man ein Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeres in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft, und gewünschtenfalls anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.

Dabei kann aus einem Roh-Gemisch umgesetzt werden, das neben dem trans(E)- und dem cis(Z)-Isomeren noch hohe Anteile, z.B. etwa 15 bis etwa 30% (w/w) an allfälligen weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten, usw. enthält. Das Ausgangsmaterial enthält z.B. etwa 15 bis etwa 30% (w/w) an cis(E)-Isomeren, und etwa 70 bis etwa 40% (w/w) an trans(E)-Isomeren. Das Verhältnis trans/cis liegt bei etwa 4:3 bis etwa 7:1,5, vorzugsweise bei etwa 3:1.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens arbeitet man in einem Ester einer organischen Säure, oder in einem Gemisch eines Esters einer organischen Säure mit weiteren organischen Lösungsmitteln.

Als Ester verwendet man vorzugsweise einen Ester der Essigsäure, z.B. einen C₁₋₄Alkylester der Essigsäure, wie den Methyl-, Ethyl-, n-Butyl oder i-Butylester, insbesondere den Essigsäureethylester.

Als weitere organische Lösungsmittel, die im Gemisch mit dem obengenannten Ester der organischen

Säure verwendet werden können, sind insbesondere die dem Ester entsprechenden Alkohole geeignet, z.B. Ethanol zusammen mit Essigsäureethylester, i-Propanol zusammen mit Essigsäureisopropylester, usw., vorzugsweise Ethanol zusammen mit Essigsäureethylester.

Vorzugsweise verwendet man den Ester einer organischen Säure allein, insbesondere den Essigsäureethylester.

Als Salzformen verwendet man vorzugsweise Salze mit Mineralsäuren, insbesondere das Hydrochlorid.

Die übrigen Reaktionsbedingungen sind analog zu ähnlichen bekannten Methoden. Man arbeitet vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa -25°C bis etwa 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur von etwa 20°C bis etwa 25°C .

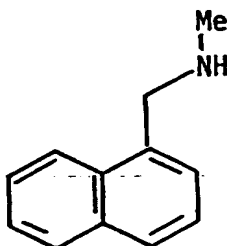
Das erfindungsgemässe Verfahren gestattet die Trennung der cis/trans-Isomeren mittels eines einzigen Arbeitsganges. Dies ist höchst überraschend. Als ausserdem höchst vorteilhaft erweist sich, dass bei der einmaligen Fällung auch sämtliche Verunreinigungen in der Mutterlauge verbleiben und somit ein sehr reines Produkt in der notwendigen trans(E)-Form erhalten wird. Bevorzugt ist hierfür das Hydrochlorid.

Somit können überraschenderweise in einem einzigen, einmaligen Arbeitsschritt drei verschiedene Effekte, nämlich Salzbildung, Isomerentrennung und Reinigung, erreicht werden.

Als Ausgangsmaterial dient das Rohprodukt der Vorstufe mit dem gegebenen Isomerengemisch und allfällig vorhandenen Verunreinigungen, z.B. mit einem 3:1 trans(E)/cis(Z)-Verhältnis, in Form der Basen.

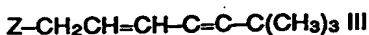
Die Verbindung der Formel I in freier Form lässt sich in bekannter Weise in weitere Säureadditionssalze überführen und umgekehrt. Bevorzugt ist das Hydrochlorid. So kann man aus dem erfindungsgemäss erhaltenen Säureadditionssalz der reinen trans-Form auf bekannte Weise die Verbindung der Formel I in freier Form als Base und daraus wieder weitere Säureadditionssalze herstellen. Man kann aber auch das so ursprünglich erhaltene Salz erneut umkristallisieren, um galenisch noch vorteilhafter zu verwendende Kristallformen und Korngrössen zu erzeugen. Dabei können auch andere als die oben angeführten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische verwendet werden, auch zusammen mit Wasser, wie z.B. Ethanol/Wasser-Gemische.

In einer bevorzugten Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens wird ein Roh-Gemisch, bestehend aus den beiden Isomeren trans(E)/cis(Z) in freier Form als Base eingesetzt, das erhalten wird durch Umsetzung der Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III



worin Z für eine Abgangsgruppe steht.

Die Umsetzung erfolgt analog zu bekannten Methoden. Die Verbindung der Formel II wird vorzugsweise in Säureadditionssalzform, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt, allerdings unter den normalerweise angewendeten alkalischen Bedingungen als Base mit der Verbindung der Formel III zur Reaktion gebracht. Die Verbindungen der Formel III liegen als E/Z-Gemisch vor. Man arbeitet in wässriger Lösung, vorzugsweise unter alkalischen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natronlauge. Gewünschtenfalls wird ein inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt, z.B. Toluol oder Ethanol. Die Temperatur variiert zwischen etwa Raumtemperatur und Siedetemperatur, sie beträgt vorzugsweise etwa 100°C . Z bedeutet z.B. Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine organische Sulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Alkylsulfonyloxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Mesyloxy, oder Alkylphenylsulfonyloxy mit vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Tosyloxy. Z bedeutet insbesondere Brom.

Die Trennung der cis/trans-Isomeren könnte nicht oder nur unter erschwerten Umständen, z.B. aufwendige Derivatisierung und Rückumwandlung, auf der Stufe der Verbindungen der Formel III durchgeführt werden, da diese einerseits als Flüssigkeit vorliegen und andererseits auch thermische Instabilitäten und weitere ungeeignete physikalische Eigenschaften aufweisen, wie z.B. Toxizität und übermässige Reaktivität.

Das erfindungsgemässe Verfahren, das bezüglich der Herstellung der darin verwendeten Verbindung der Formel I einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich Ausbeuten, technische Durchführbarkeit (Scale Up) und Umweltverträglichkeit im Vergleich zum bekannten Verfahren darstellt, kann im einzelnen wie im nachfolgenden Beispiel beschrieben, durchgeführt werden.

Beispiel: (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin-hydrochlorid

a) Herstellung der Roh-Base

In einem 1000 l eingestellten Reaktor werden unter Stickstoff 200 l Wasser vorgelegt, 85.0 kg N-Methylnaphthalin-1-methylamin-hydrochlorid (J. Am. Chem. Soc. 65 [1943] 1984; J. Org. Chem. 12 [1947] 760) zugefügt, und unter Rühren innert ca. 10 Minuten bei Innentemperatur ca. 20° bis 30°C 102 l 30%iger Natronlauge zufließen gelassen. Die Zugabe ist nur schwach exotherm. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch zum Rückfluss aufgeheizt (Innentemperatur etwa 100° bis 105°C). Innert 90 Minuten werden 94.4 kg 1-Brom-6,6-dimethyl-2-hepten-4-in (A. Stütz und G. Petranyi, J. Med. Chem. 27 [1984] 1539) (ca. 3:1 E/Z-Gemisch) gleichmässig am Rückfluss zufließen gelassen. Nach 3 Stunden Reaktionsdauer wird das Reaktionsgemisch über ca. 90 Minuten auf Innentemperatur 30°C abgekühlt. Beim Abkühlen kann eine Suspension entstehen, die sich nach Zugabe von 565 l Toluol in ein gut trennbares 2-Phasengemisch umwandelt. Man rührt noch 10 Minuten bei 30°C Innentemperatur, trennt die untere, wässrige Phase (ca. 325 l, pH ca. 12) ab, lässt die obere Toluolphase (ca. 700 l) in einen zweiten Tank ab. Die untere, wässrige Phase wird mit 115 l Toluol 5 Minuten ausgerührt, die Phasen lässt man ca. 30 Minuten trennen, und fügt diese zweite Toluolphase dem obigen zweiten Tank ebenfalls zu. Die vereinigten Toluolphasen werden viermal mit je 140 l Wasser je 5 Minuten ausgerührt und je 15 Minuten trennen gelassen. Nach Abtrennen der unteren, wässrigen Phasen wird die obere Toluolphase (ca. 810 l) unter Verwendung eines Filterhilfsmittels, wie z.B. Cellflok[®] unter leichtem Stickstoffdruck filtriert, das Filter mit 25 l Toluol nachgewaschen und die vereinigten Filtrate (ca. 835 l) in einem 630-l-Reaktor portionenweise (erster Ansatz etwa 400 l) bei Innentemperatur etwa 40° bis 55°C und Teilvakuum ca. 120–40 mbar über ca. 5 Stunden eingedampft. Das abdestillierte Toluol wird recycliert. Der flüssige Rückstand wird entgast (ca. 40 mbar, 60°C) und auf 40°C gekühlt. Man erhält das N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin in Form der Base (etwa 3:1 Gemisch der (E)- und (Z)-Isomeren) als braungelbes, viskoses Öl:

Ausbeute: ca. 140 kg (enthaltend ca. 79.3 kg trans(E)-Isomer = 66.5% der Theorie)

Qualität: Bromidgehalt: ca. 100 ppm. < 2% Ausgangsprodukt dünnschichtchromatographisch nachweisbar.

b) Salzbildung und Isomerentrennung

Ca. 50 kg der wie unter a) beschrieben erhaltenen Base, enthaltend 30 kg trans(E)-Isomere, 10 kg cis(Z)-Isomere und 10 kg Nebenprodukte, Verunreinigungen und Restlösungsmittel, werden zusammen mit 10 l Essigsäureethylester in einem 400-l-Reaktor vorgelegt und mit 205 l Essigsäureethylester versetzt. Bei 20°C Innentemperatur wird bis zur vollständigen Lösung gerührt. Danach wird über ein 2 µm Pallfilter in einem zweiten 400-l-Reaktor filtriert, auf 20°C Innentemperatur und 0.5 bar (400 Torr) Unterdruck eingestellt. Dann werden 6.2 kg Salzsäuregas bei Innentemperatur 20° bis 25°C eingepresst. Der Druck steigt nicht über 0.3 bar Überdruck an. Nach beendeter Zugabe wird Abluft über Laugwäscher geleitet und anschliessend mit wasserfeuchtem Indikatorpapier kontrolliert, dass der pH der Suspension etwa 2 beträgt.

Die Suspension (etwa 280 l) wird noch 4 bis 15 Stunden bei Innentemperatur 20°C gerührt und danach zentrifugiert, der Reaktor wird mit 5 l Essigsäureethylester gespült. Das Feuchtprodukt auf der Zentrifuge wird in vier Portionen mit 80 l Essigsäureethylester gewaschen und bei ca. 1000 rpm ausgeschwungen (die Essigsäureethylester-Filtrate werden eingeengt und das Lösungsmittel recycliert). Man erhält etwa 40 kg Feuchtprodukt, das man 10 Stunden bei Aussentemperatur 50°C/50 Torr und 5 Stunden bei Aussentemperatur 60°C/5–10 Torr austrocknet. Man erhält das reine trans(E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-aminhydrochlorid.

Ausbeute: 29,1 kg trans(E)-Isomer (= 86.2% der Theorie)

Qualität: Dünnschichtchromatographie: ca. 0.3% max. Nebenprodukte inkl. cis(Z)-Isomer

Gehalt (Titrierung HClO₄): 100% ± 2.0%

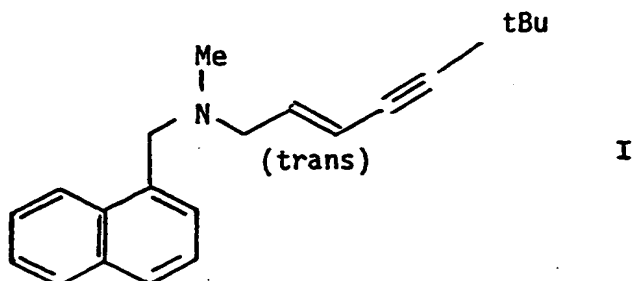
Bromidgehalt: < 500 ppm

Schmelzpunkt: 203–205°C

Trocknungsverlust: < 0,5%

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung des (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amins der Formel I



15 in freier Form oder in Säureadditionssalzform, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeren in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft, und gewünschtenfalls anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Esters einer organischen Säure oder eines Gemisches eines Esters einer organischen Säure und weiterer organischer Lösungsmittel durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Esters einer organischen Säure oder eines Gemisches eines Esters einer organischen Säure und des entsprechenden Alkohols durchführt.

25 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Essigsäureethylester und Ethanol durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Essigsäureethylester durchführt.

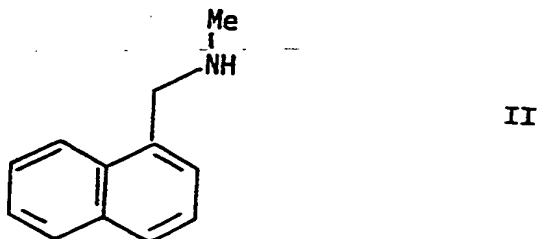
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das die trans(E)- und cis(Z)-Isomeren im Verhältnis von 4:1 bis 7:1,5 enthält.

30 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das die trans(E)- und cis(Z)-Isomeren im Verhältnis von etwa 3:1 enthält.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das 70 bis 40 Gew.-% an trans(E)-Isomeren, 15 bis 30 Gew.-% an cis(Z)-Isomeren und 15 bis 30 Gew.-% an weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten enthält.

35 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das etwa 60 Gew.-% an trans(E)-Isomeren, etwa 20 Gew.-% an cis(Z)-Isomeren und etwa 20 Gew.-% an weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten enthält.

40 10. Verfahren zur Herstellung der in Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III



60 worin Z für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt und anschliessend das erhaltene Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeren in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft, und gewünschtenfalls anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.